Bilan des adrénalines injectables

Claire MAILHOL
Service de Pneumologie-Allergologie – Pr A DIDIER
Pôle des voies respiratoires
CHU Toulouse

Contexte

- Initialement créés pour le personnel militaire
- Clé de la prise en charge en urgence de l'anaphylaxie
- Intérêt de
  - l'utilisation rapide : pas de préparation de la seringue
  - par un individu sans formation médicale.
- Contourne le problème de Peur de l'aiguille

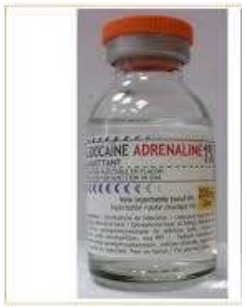
Caractéristiques « idéales » d'un dispositif auto-injecteur d'adrénaline

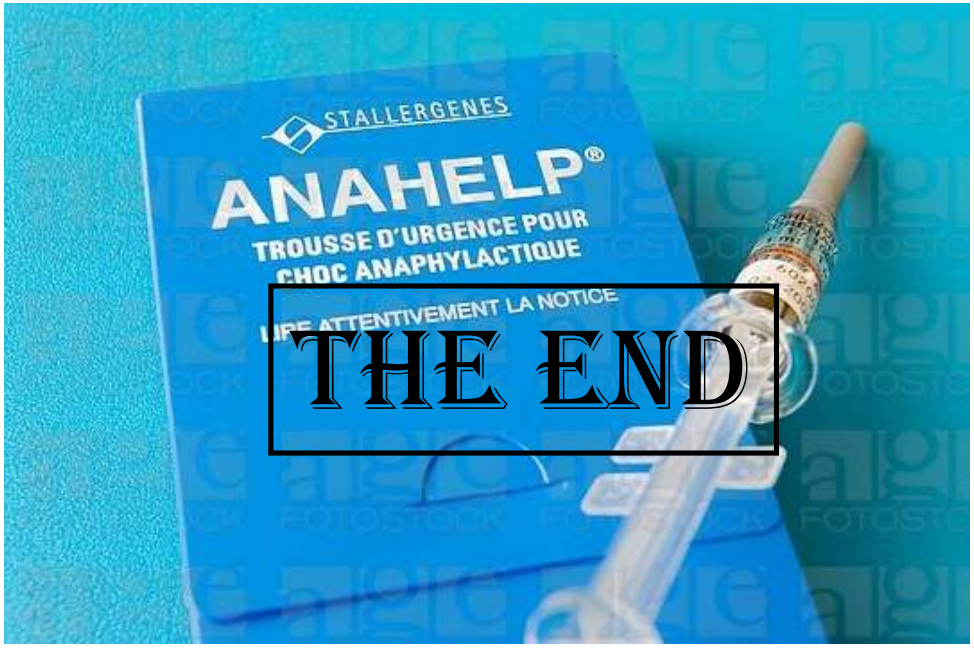
Table 2 'Ideal' features/characteristics of an adrenaline auto-injector

Delivers adrenaline to the correct tissue compartment	Delivers adrenaline within the correct timeframe	Delivers the correct dose of adrenaline	Robust and reliable to withstand real-life use	Easy, convenient, and safe to use
Needle length adequately long Sufficient activation and extrusion forces to ensure subcutaneous tissue compression and muscle penetration achieved	Adequate needle bore and extrusion force to rapidly deliver drug Can easily penetrate clothing Simple and quick to operate under high-stress conditions Easily carried and accessible by patients Robust and solid construction	Available in multiple concentrations Contains multiple doses	Robust and solid construction Fit for purpose and able to withstand the rigours of everyday life	Easy to remove safety cap Easy to activate with minimal activation steps Intuitive to use with clear instructions Needle guard to prevent needle-stick and limit needle phobia Injecting end clearly marked Integral safety mechanism Unable to fire spontaneously Able to visibly check adrenaline solution Latex-free construction Long shelf-life and high stability at a range of temperatures

Frew, A. J. « What Are the 'ideal' Features of an Adrenaline (epinephrine) Auto-Injector in the Treatment of Anaphylaxis? ». *Allergy* 66, no 1 (1 janvier 2011): 15-24.

Quels dispositifs en 2015?





Les dispositifs auto-injecteurs en 2015

Jext®

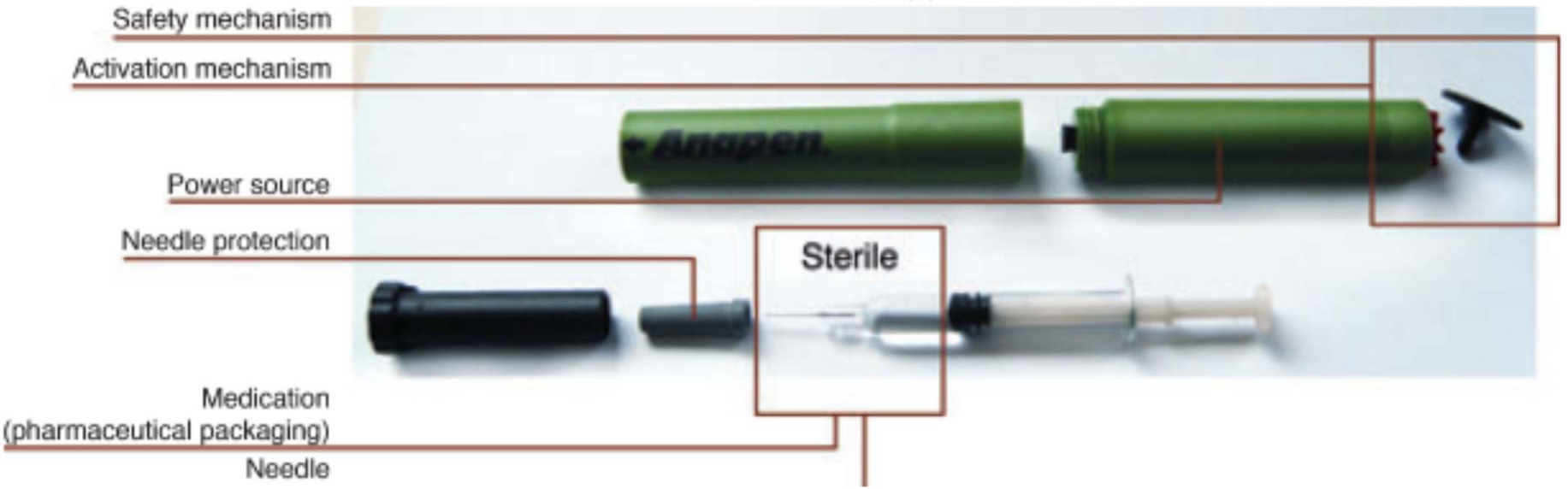
Epipen®

Anapen®

Conçus pour délivrer 0,15 ou 0,3 mg d'adrénaline en intra-musculaire (vaste latéral du quadriceps)

	Libellé	Disponibilité	Principes actifs	Dosage	Excipients à effet notoire	Excipients	Laboratoire titulaire
AMPOULES	ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/1 ml sol inj en ampoule	Commercialisé	adrénaline	1mg/1ml	sodium disulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Aguettant
	ADRENALINE AGUETTANT 1 mg/ml sol inj sans sulfite	Commercialisé	adrénaline tartrate	1mg/ml	sodium	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Aguettant
	ADRENALINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj en ampoule	Commercialisé	adrénaline tartrate	0,25mg/ml	sodium métabisulfite	eau ppi, sodium chlorure	Renaudin
	ADRENALINE RENAUDIN 0,50 mg/ml sol inj	Commercialisé	adrénaline tartrate	0,50 mg/ml	sodium métabisulfite	eau ppi, sodium chlorure	Renaudin
	ADRENALINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj	Commercialisé	adrénaline tartrate	1mg/ml	sodium métabisulfite	eau ppi, sodium chlorure	Renaudin
	ADRENALINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj en ampoule	Commercialisé	adrénaline tartrate	1mg/ml	sodium métabisulfite	eau ppi, sodium chlorure	Renaudin
STYLOS	ANAPEN 0,15 mg/0,3 ml sol inj	Commercialisé	adrénaline	0,15mg/0,3ml	caoutchouc, sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Lincoln Medical Ltd
	ANAPEN 0,3 mg/0,3 ml sol inj	Commercialisé	adrénaline	0,3mg/0,3ml	caoutchouc, sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Lincoln Medical Ltd
	EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml sol inj en stylo prérempli	Nouveau	adrénaline	0,15mg/0,3ml	sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Meda Pharma
	EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml sol inj en stylo prérempli	Nouveau	adrénaline	0,30 mg/0,3 ml	sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Meda Pharma
	JEXT 150 µg sol inj en stylo prérempli	Commercialisé	adrénaline tartrate	150µg	sodium, sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Alk Abello AS
	JEXT 300 µg sol inj en stylo prérempli	Commercialisé	adrénaline tartrate	300µg	sodium, sodium métabisulfite	acide chlorhydrique, eau ppi, sodium chlorure	Alk Abello AS

Anapen: anatomie



Anapen®: manipulation

Un graphique explicatif figure sur la notice et l'étiquette collée sur l'auto-injecteur.

Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille, ce qui entraîne la gaine protectrice de l'aiguille.

Retirer le bouchon noir de sécurité pour découvrir le bouton rouge déclencheur d'injection.

Maintenir l'extrémité qui contient l'aiguille fermement appliquée sur la face antérieure de la cuisse, puis appuyer sur le bouton déclencheur rouge. Si nécessaire, l'injection peut être pratiquée à travers le vêtement lorsqu'il est en tissu léger.

Maintenir en position pendant 10 secondes puis retirer.

Remettre le bouchon noir protecteur de l'aiguille en place après utilisation.

Usage unique. Jeter le dispositif immédiatement après utilisation en prenant les précautions de sécurité qui s'imposent.

How to give Anapen® or Anapen® Jr
1
PULL OFF BLACK NEEDLE SHIELD.
2
PULL OFF GREY SAFETY CAP from red button.
3
PLACE NEEDLE END FIRMLY against outer mid-thigh at 90° angle (with or without clothing).
4
10 seconds
PRESS RED BUTTON so it clicks and hold for 10 seconds. REMOVE Anapen® and DO NOT touch needle. Massage injection site for 10 seconds.

Jext®: manipulation

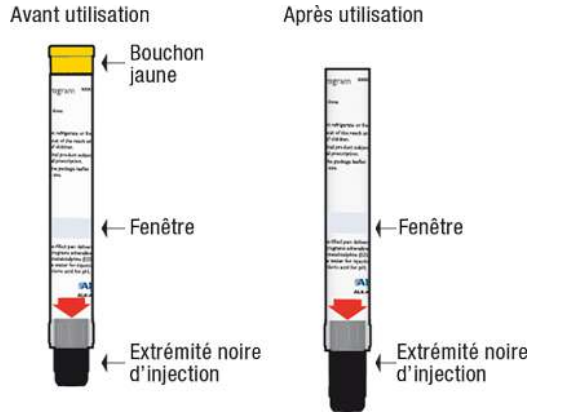
Tenez le stylo injecteur Jext dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire) avec votre pouce le plus près possible du bouchon jaune.

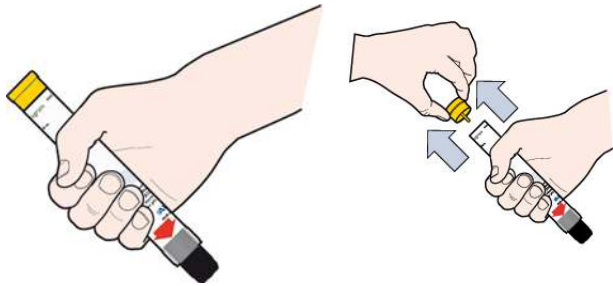
Retirez le bouchon jaune avec l'autre main.

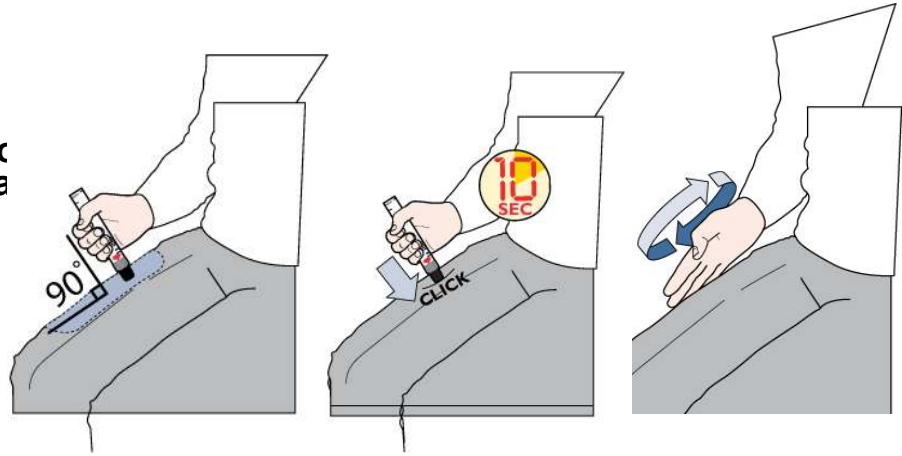
Placez l'extrémité noire du stylo injecteur contre la face extérieure de votre cuisse, tenez l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°).

Pressez fermement l'extrémité noire contre l'extérieur de votre cuisse jusqu'à ce que vous entendiez le déclic confirmant le début de l'injection ; maintenez-le en position. Tenez fermement l'injecteur en place contre la cuisse pendant 10 secondes (comptez lentement jusqu'à 10) puis retirez. L'extrémité noire s'étire automatiquement pour recouvrir l'aiguille.

Massez la zone d'injection pendant 10 secondes. Recherchez immédiatement une aide médicale. Composez le 15 (ou le numéro international 112) et demandez l'intervention du SAMU en précisa « anaphylaxie ».

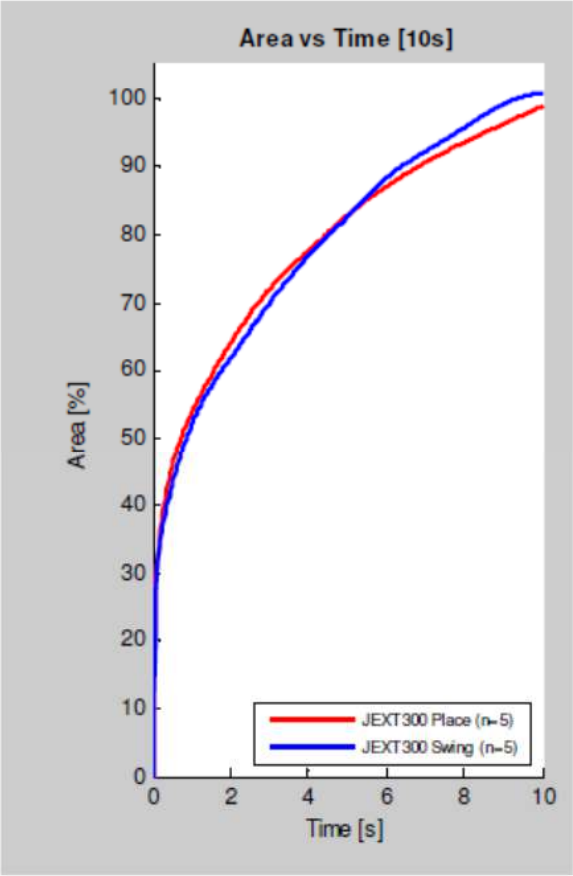






Jext® : méthodes d'activation

Ballistic gel: activation method



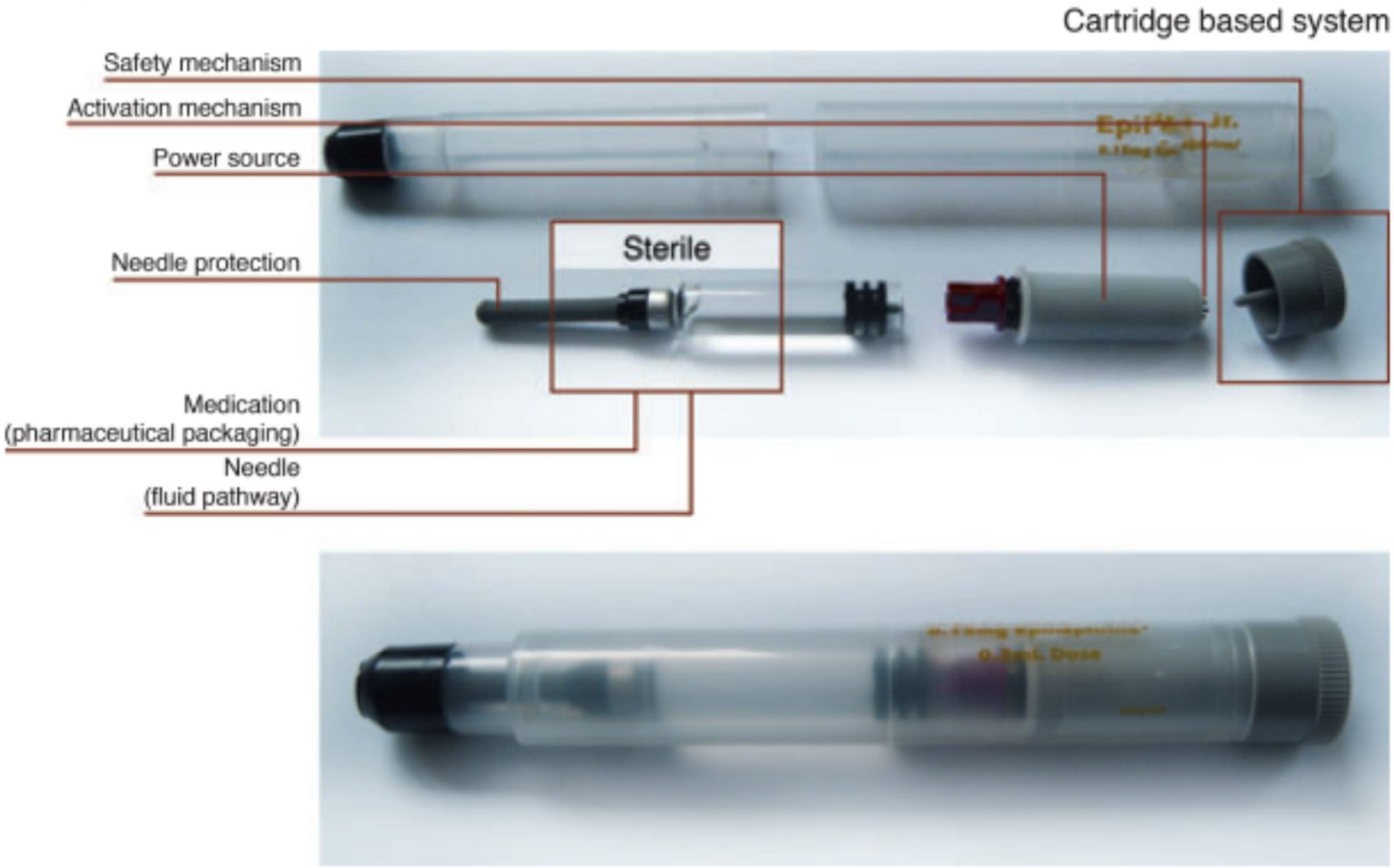
Appuyer et presser versus « balancer »

Jext	1 sec.	2.5 sec.	5 sec.	10 sec.
Place & Press	54.60	69.43	84.23	100.56
Swing & Jab	51.91	65.88	82.62	100.85

Exposed needle length, injection depth and volume over time are comparable so **Jext can be activated using either activation method**

D'après Frew J – SOSA 2012

Epipen®: anatomie



Epipen®: manipulation

Prenez l'auto-injecteur Epipen dans votre main dominante en plaçant le pouce près de l'opercule de sécurité bleu.

De l'autre main, retirez l'opercule de sécurité bleu.

Tenez l'auto-injecteur Epipen à environ 10 cm de la face extérieure de la cuisse. L'extrémité orange est dirigée vers l'extérieur de la cuisse.

Enfoncez fermement l'auto-injecteur Epipen dans la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°).

Maintenez fermement l'auto-injecteur contre la cuisse pendant 10 secondes. L'injection est maintenant terminée et la fenêtre de contrôle du liquide de l'auto-injecteur apparaît opaque. Retirez l'auto-injecteur Epipen (l'extrémité orange se déploie pour recouvrir l'aiguille) et jetez-le conformément aux règles de sécurité.

Massez la zone d'injection pendant 10 secondes.

Il peut y avoir une petite bulle dans l'auto-injecteur Epipen, sans influence sur l'utilisation ni sur l'efficacité du produit.
Un mode d'emploi est inclus dans l'emballage.

Caractéristiques

Les points à considérer pour un bon dispositif

- Dans le bon tissu
- Le plus rapidement possible,
- A travers les vêtements
- Délivrer la bonne dose
- Facile d'utilisation
- Fiable
- Résistant à une utilisation en vraie vie

Frew, A. J. « What Are the 'ideal' Features of an Adrenaline (epinephrine) Auto-Injector in the Treatment of Anaphylaxis? ». *Allergy* 66, no 1 (1 janvier 2011): 15-24.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger.
“Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors.”
Journal of Asthma and Allergy, *2012, 39.*

Caractéristiques évaluées

- Force de déclenchement
- Longueur de l’aiguille
- Volume injecté
- Durée d’injection

En condition normale
Test résistance 1: 3 chutes
Test résistance 2: 10 sec de charge à 400N

- Profondeur de l’injection
- Dose délivrée
- Distribution balistique en gélatine

« Disclosure

The study was sponsored by ALK AG. AS and HS are employees of Pharma Consult, a company which can collect payments from Jext performance. AS and HS were responsible for the design and conduct of the study. AS helped to design Jext. »

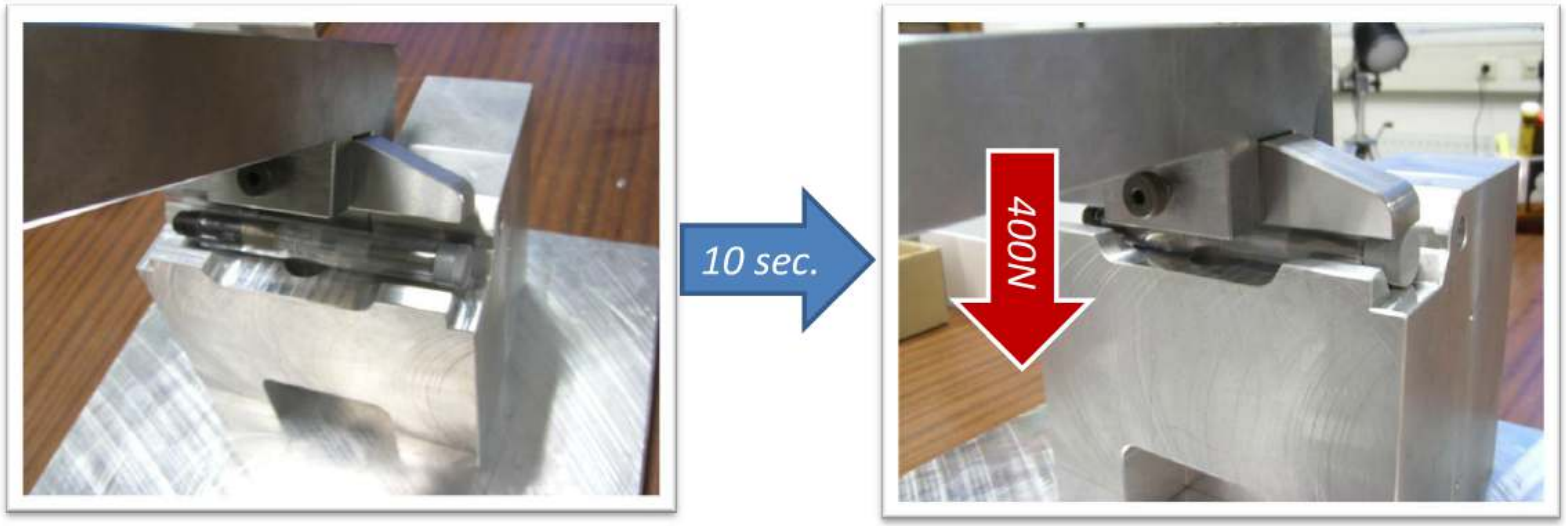
Test résistance 1: drop test

- Each AAI is dropped three times from a height of 1500mm/4.92 feet onto a hard, rigid concrete plate. Once horizontally and twice vertically. The injector is rotated 180° between the two vertical drops.

D'après Frew J – SOSA 2012

Test résistance 2: charge statique

- Each auto-injector is subjected to a vertical load of 400N (40 kg) for 10 sec.



D'après Frew J – SOSA 2012

Les dispositifs du test

Figure 1 The three adrenaline auto-injectors compared in the study (Jext, top; EpiPen, middle; Anapen, bottom), with adapters attached for measurement of safety cap removal force.
Note: The safety cap on each adrenaline auto-injector and the needle protection cap on the Anapen must be removed before activation is possible.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Facilité d’utilisation: différents modes d’activation

Jext® Epipen®

- 1 bouchon
- Appuyer fermement contre la cuisse

Anapen®

- 2 bouchons
- Bouton à enfoncer

Force de déclenchement

Pour retirer les protections

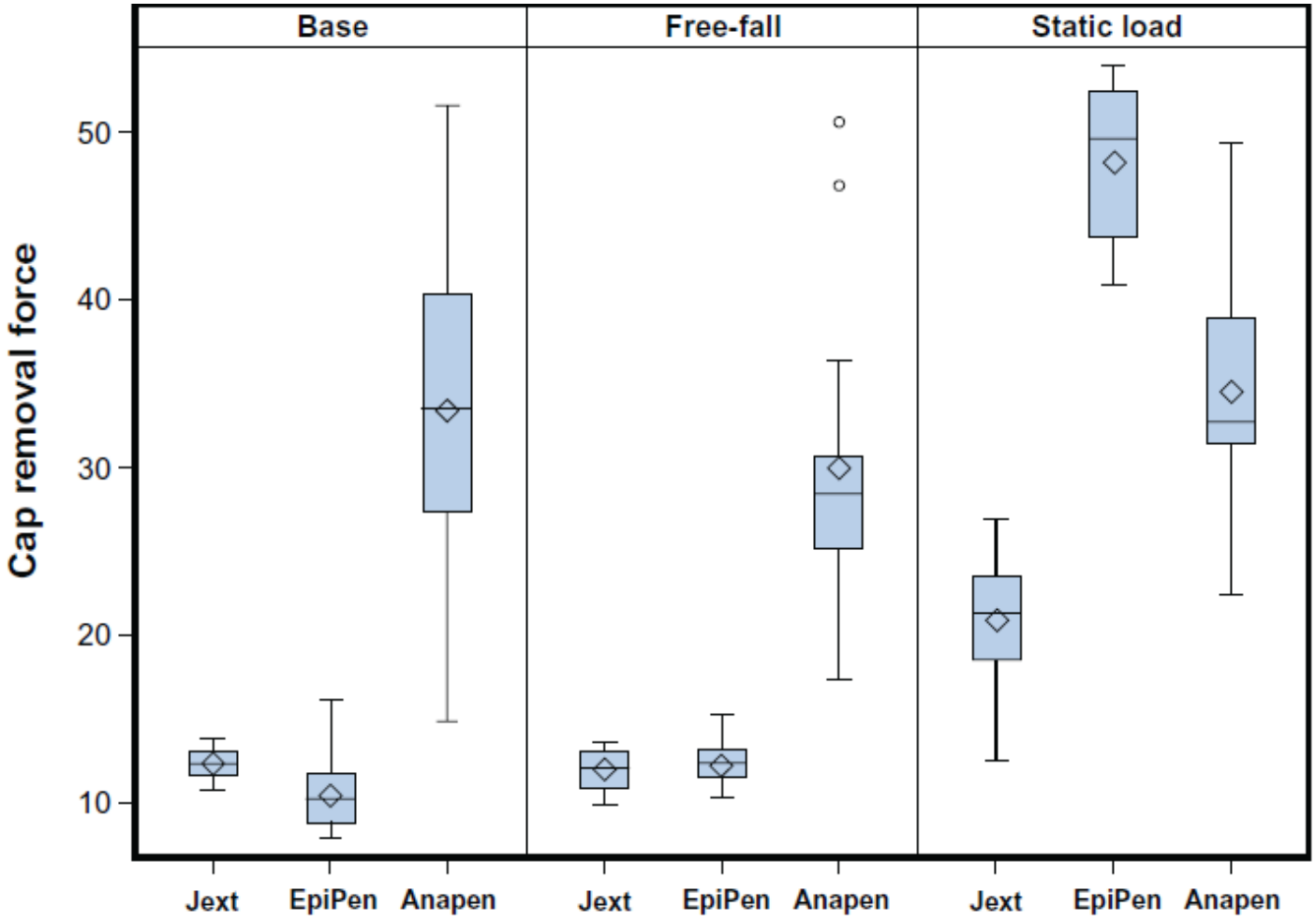


Figure 4 Box plots showing the force required (N) to remove the safety cap from each adrenaline auto-injector at base conditions, after free-fall, and after static load preconditioning.

Notes: Median (line inside box), mean (diamonds), and outlying values (circles) demonstrate that the least amount of force was required to remove the safety cap from Jext and EpiPen under base conditions and after free-fall, which was significantly increased following static load ($P < 0.001$).

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Force de déclenchement

Pour activer le système

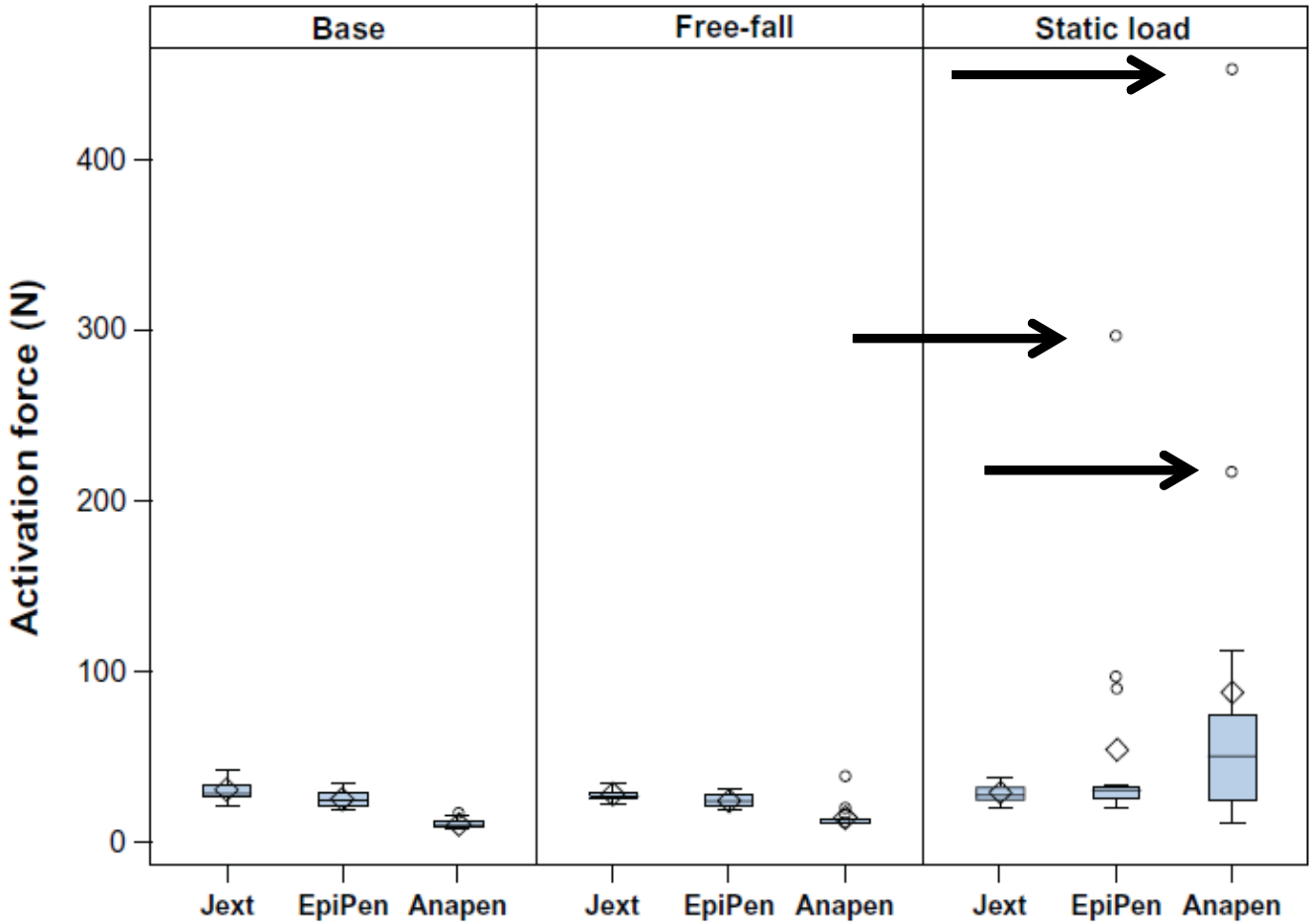


Figure 5 Box plots showing the force required (N) to activate each adrenaline auto-injector at base conditions, after free-fall, and after static load preconditioning.
Notes: Median (line inside box), mean (diamonds), and outlying values (circles) demonstrate that the static load significantly increased the force needed to activate EpiPen and Anapen. The force needed to activate one Anapen was above the upper limit for the testing equipment. The free-fall conditions resulted in a broken carpoule of another Anapen.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Délivrer rapidement la bonne dose

Durée: en nombre d'images où un liquide est visible

Volume: poids du stylo avant – poids après déclenchement

Table 1 Mean injection time into air (seconds) and mean derived volume dispensed (mg) at base conditions for each AAI

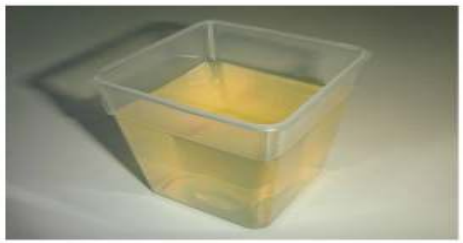
AAI type	Mean	SD	95% CI
Injection time (seconds)			
Jext	0.17	0.006	[0.17–0.17]
EpiPen	0.19	0.017	[0.18–0.19]
Anapen	1.16	0.089	[1.13–1.20]
Volume dispensed (mg)			
Jext	0.31	0.008	[0.30–0.31]
EpiPen	0.30	0.016	[0.29–0.30]
Anapen	0.29	0.023	[0.28–0.29]

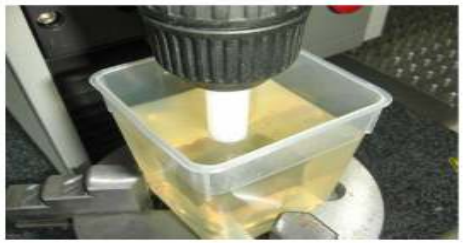
Notes: Jext displayed the shortest injection time and the greatest volume dispensed, followed by EpiPen and Anapen. 15 AAIs of each type were tested.
Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence intervals; AAI, adrenaline auto-injector.

Idem après chute libre et charge

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

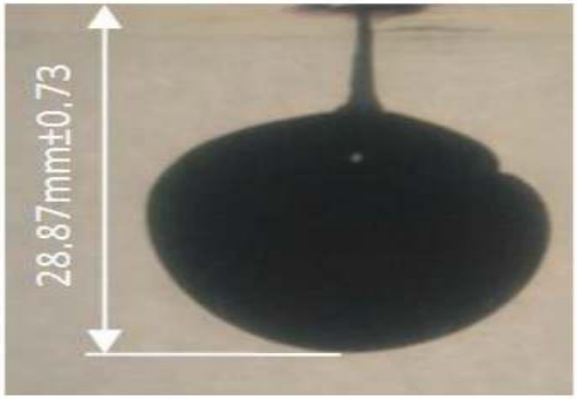
Injection: distribution





Préparation de gélatine balistique

Remplacement de l'adrénaline par de l'encre



%Surface couverte après une injection de 10 seconde

D'après Frew J – SOSA 2012

Injection: distribution

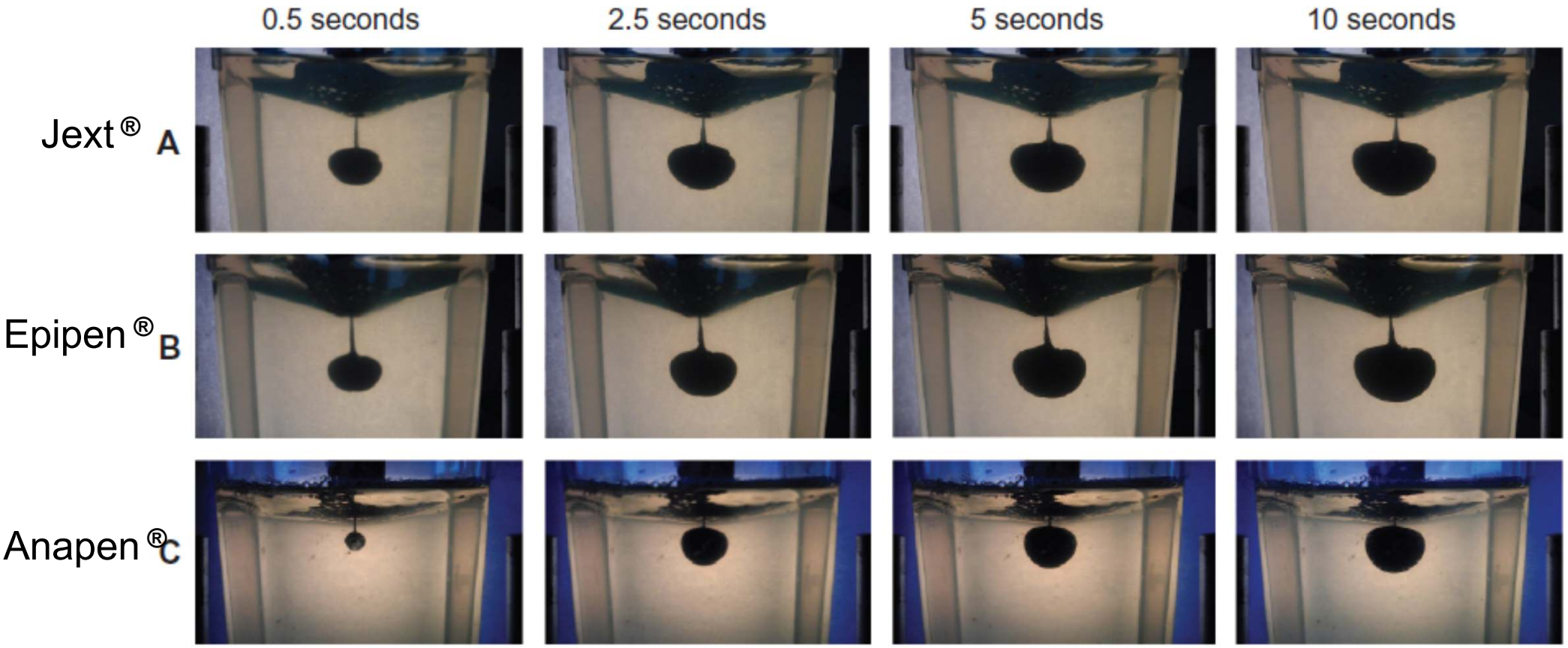


Figure 8 Photographs of solution dispensed into gelatin using Jext (**A**), EpiPen (**B**), and Anapen (**C**) at 0.5, 1.0, 5.0, and 10.0 seconds after activation.

While almost 50% of the reference area was reached by Jext and EpiPen within 0.5 seconds, the estimated volume injected with Anapen only reached 5% of the reference area within 0.5 seconds and less than 60% of the reference area within 10 seconds.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. “Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors.” *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Injection: diffusion

Jext

Epipen

Anapen

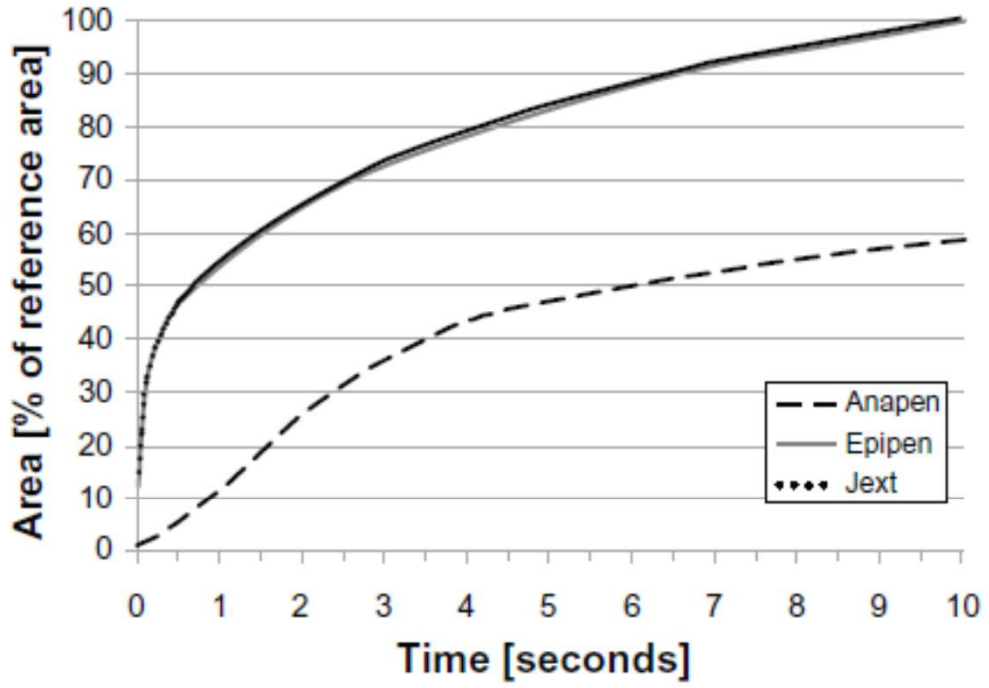


Figure 9 Graph showing the estimated area (volume) of the dispensed solution from the AAIs into gelatine over time (seconds), based on pixel area (digital image processing) from a series of photographs taken during activation (see Material and methods for a full explanation).
Note: Almost 50% of the reference area was reached by Jext and EpiPen within 0.5 seconds, compared with 5% for Anapen.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Dans le bon tissu
Profondeur en gélatine balistique

Profondeur maximale après une injection de 10 secondes

Jext Epipen Anapen

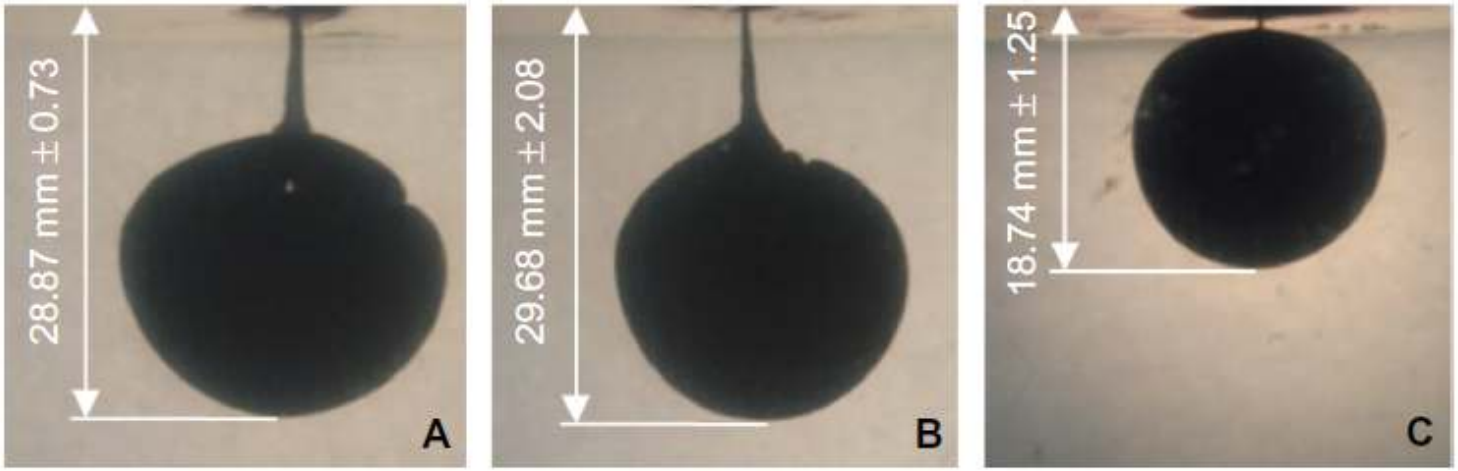


Figure 10 Photographs showing the total injection depth into gelatin 10 seconds after activation of Jext (**A**), EpiPen (**B**), and Anapen (**C**), measured as the vertical distance from the surface of the gelatin to the lowest part of the ink area using digital image processing.
Note: The injection depth was significantly shallower for Anapen than for EpiPen and Jext ($P < 0.001$ for both comparisons).

D'après Frew J – SOSA 2012

Dans le bon tissu:
Longueur de l'aiguille exposée (mm)

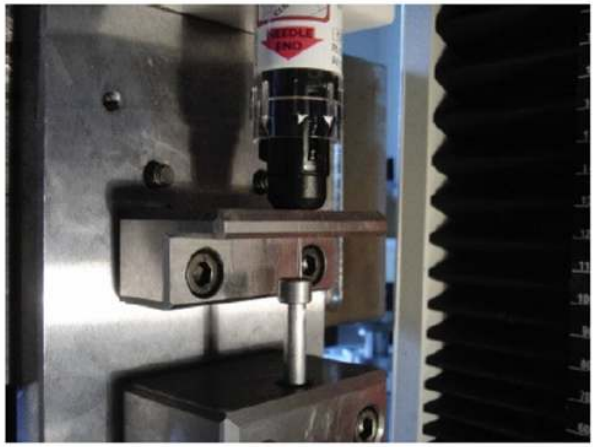
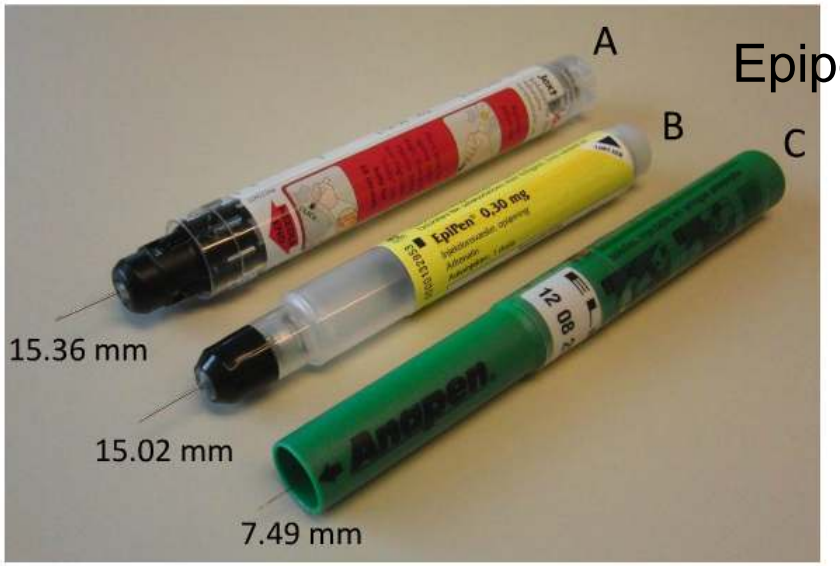


Figure 2 Apparatus for the measurement of exposed needle length.
Notes: The length of the needle exposed was measured using a dial gauge attached to a specialist holding fixture. Each adrenaline auto-injector was loaded with a force of 20 N (the force required for activation).



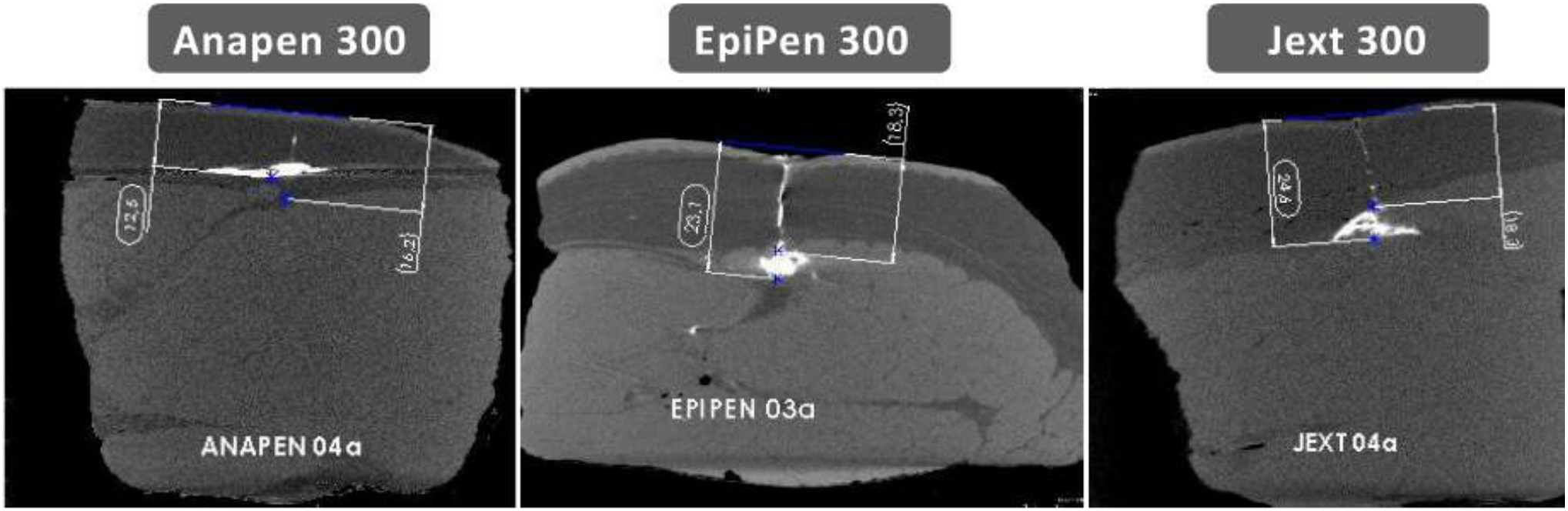
Exposed needle lengths (mm) of Jext (A; note that the black needle guard is manually retracted to show the needle, EpiPen (B) and Anapen (C)

Jext had the longest exposed needle length, followed by EpiPen and Anapen

Note: effective penetration depth is dependent on: needle length & bore, activation force, and tissue characteristics

D'après Frew J – SOSA 2012

Injection: dans le bon tissu



D'après Frew J – SOSA 2012

Résistance en vraie vie
Chute sur l'aiguille

Robustness tests: implications

The free-fall vertical test conditions caused bent needle tips on all EpiPens and an accordingly reduced needle length (mean difference from base −0.45 mm; *P , 0.001).*

Free-fall conditions did not affect the exposed needle length of Jext or Anapens.

Figure 7 Images of an EpiPen following a 1.5 m free-fall test.
Note: Bent needle tips, accordingly reduced needle lengths ($P < 0.001$), and pierced rubber sealings (red arrow) were evident on all EpiPens.

Schwirtz, Andreas, and H Seeger. "Comparison of the Robustness and Functionality of Three Adrenaline Auto-Injectors." *Journal of Asthma and Allergy*, 2012, 39.

Quel bilan?

	Jext®	**Epipen®**	**Anapen®**
Activation	1 bouchon Appuyer fermement	1 bouchon Appuyer fermement	2 bouchons Enfoncer le bouton
Force de déclenchement: retrait des protections (N)	<20 Augmentée après compression	<20 Augmentée après compression	+ importante * Inchangée après compression
Force de déclenchement: activation	idem	idem	Idem Augmentée après compression
Longueur de l'aiguille (mm)	15,36	15,02	7,49
Protection de l'aiguille	Aiguille rétractable	Couvre-aiguille automatique	Non (bouchon)
Durée d'injection (s)	0,17 (SD 0,006)	0,19 (SD 0,0017)	1,16 (SD 0,089)
Volume injecté (mg)	0,31 (SD 0,008)	0,30 (SD 0,016)	0,29 (SD 0,023)
Profondeur d'injection (mm)	28,87 (SD 0,73)	29,68 (SD 2,08)	18,74 (SD 1,25)*

	Jext®	**Epipen®**	Anapen®
Visualisation du produit	Fenêtre: couleur et quantité	Fenêtre: couleur et quantité	Fenêtre: couleur (trouble = oxydé) et indicateur rouge d'injection
Péremption	18 mois	19 mois (0,15) 20 mois (0,30)	21 mois (0,15) 24 mois (0,30)
Conservation	<25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.	<25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.	<25°C Protéger de la lumière
Packaging	Individuel	Individuel et par 2	Individuel et par 2
Prix	36,43 € (150 µg ou 300 µg) Sécu 65%	40,04 € (boîtes de 1) 75,78 € (boîtes de 2) Sécu 65%	36,43 €/ 68,56 € (0,30, boîte 1/2) 36,43 € /68,56 € (0,15, boîte 1/2) Sécu 65%
Remarques	Bientôt dispo		Bientôt 500 Numéroter le dispositif

Comment prescrire un dispositif?

- Une **injection supplémentaire** peut parfois s'avérer nécessaire. En effet, dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes.
- ➢ C'est pourquoi il est toujours recommandé aux patients de disposer de deux seringues. Un suivi médical est indispensable après administration.

- Immédiatement après l'administration de l'adrénaline en auto-injecteur, il est important de rechercher une aide médicale en prévenant le médecin traitant, l'hôpital le plus proche ou en appelant une ambulance.
- ➢ Le professionnel de santé devra être informé de l'administration d'adrénaline en intramusculaire et devra récupérer le dispositif utilisé.
- ➢ C'est pourquoi le médecin prescripteur devra expliquer au patient comment utiliser correctement l'auto-injecteur prescrit.

- Le pharmacien devra délivrer au patient l'auto-injecteur prescrit par le médecin pour éviter tout risque d'erreur d'utilisation, ces auto-injecteurs n'étant pas interchangeables *(Avis de la Commission de la Transparence de la HAS du 27 avril 2011).*
- Il reprécisera d'autre part au cours de la délivrance les modalités d'administration spécifiques de ce stylo au patient.

La grande saga des andrénalines

Avril 2003

- Commercialisation d'Anapen®

Avril 2012

- Rupture de stock Anapen®

Janvier 2013

- Mise sur le marché de Jext® .
- Mais retrait de lot Jext® défaut de qualité de certains lots (taux de défaut estimé à 0,04 % par le laboratoire) et tensions d'approvisionnement persistent

Septembre 2013

Compte tenu du faible risque d'être confronté à un stylo qui dysfonctionne, l'ANSM recommande aux personnes qui détiennent un stylo Jext de l'utiliser en cas de besoin, selon la prescription de leur médecin. L'ANSM rappelle également la recommandation de la Haute Autorité de Santé : il est nécessaire dans tous les cas de disposer de deux stylos, ce qui permet de renouveler la dose si nécessaire. Cela permet également de faire face à l'éventuel dysfonctionnement d'un premier stylo.

- en accord avec l'ANSM, ALK importe des Etats Unis et met à disposition des Epipen®.

Source: Points d'information ANSM 2012 et 2013

La grande saga des adrénalines

Jusqu'à ce jour

- Pour l'Hôpital, les stylos auto-injectables ne sont plus disponibles actuellement puisque nous disposons d'adrénaline en ampoule (le laboratoire « réserve » son stock pour l'approvisionnement des officines).
- Les pharmacies de villes peuvent se procurer de l'Anapen® et chacune doit savoir comment le commander pour en avoir en stock.

  Deux possibilités :

  - Soit commande directe au grossiste répartiteur (OCP, CERP…), qui est livré par le laboratoire généralement en début de mois (une dizaine de boites).
  - Si le grossiste n'a pas de stock (fin de mois), la pharmacie demande par fax au laboratoire et sera livrée sous 5 jours d'une seule boite.

Aujourd'hui

- Date de levée du contingentement Jext :12 janvier 2015.

Source: Points d'information ANSM 2012 et 2013

J'AI DÉJÀ VU DES TATOUAGES DÉBILES MAIS ÇA JAMAIS !
ON VOIT BIEN QUE TU N'AS JAMAIS CONFONDU UN STYLO AVEC UN INJECTEUR D'ADRÉNALINE !...
© ANTER
Allergie France

Merci